In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













LES EXCEPTIONS AUX LOIS DE MENDEL

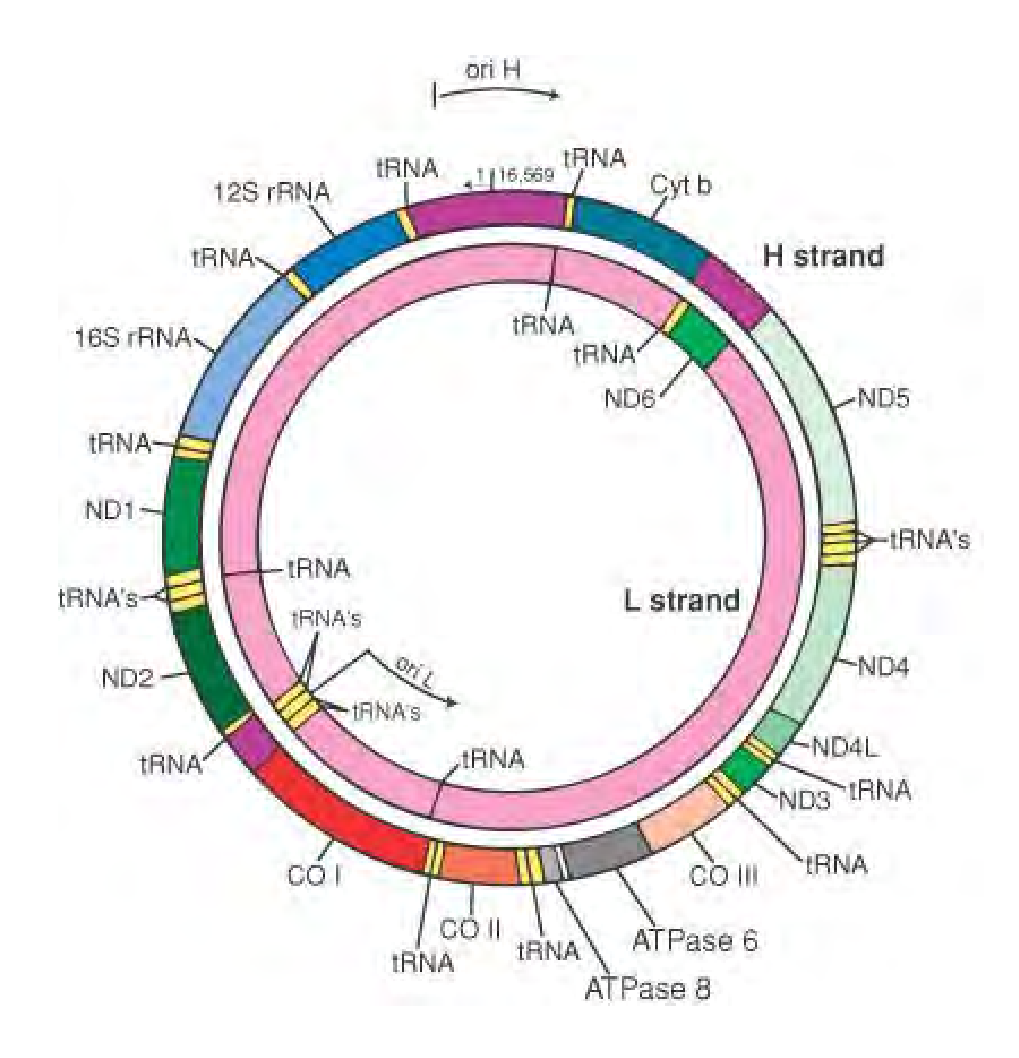
Pr BOUDIAF
Dr YAHIA

INTRODUCTION

- - En règle générale, les modes de transmission et les rapports de ségrégation des maladies monogéniques concordent avec les principes d'hérédité mendélienne

- - Des examens minutieux et l'analyse moléculaire des mutations ont montré que des exceptions aux lois de Mendel doivent être prise en compte en médecine génétique
- - Dans ce cours nous allons donner quelques exemple :
  - L'hérédité mitochondriales
  - L'empreinte parentale
  - Syndrome de l'X fragile

HEREDITE MITOCHONDRIALE



Chromosome mitochondriale

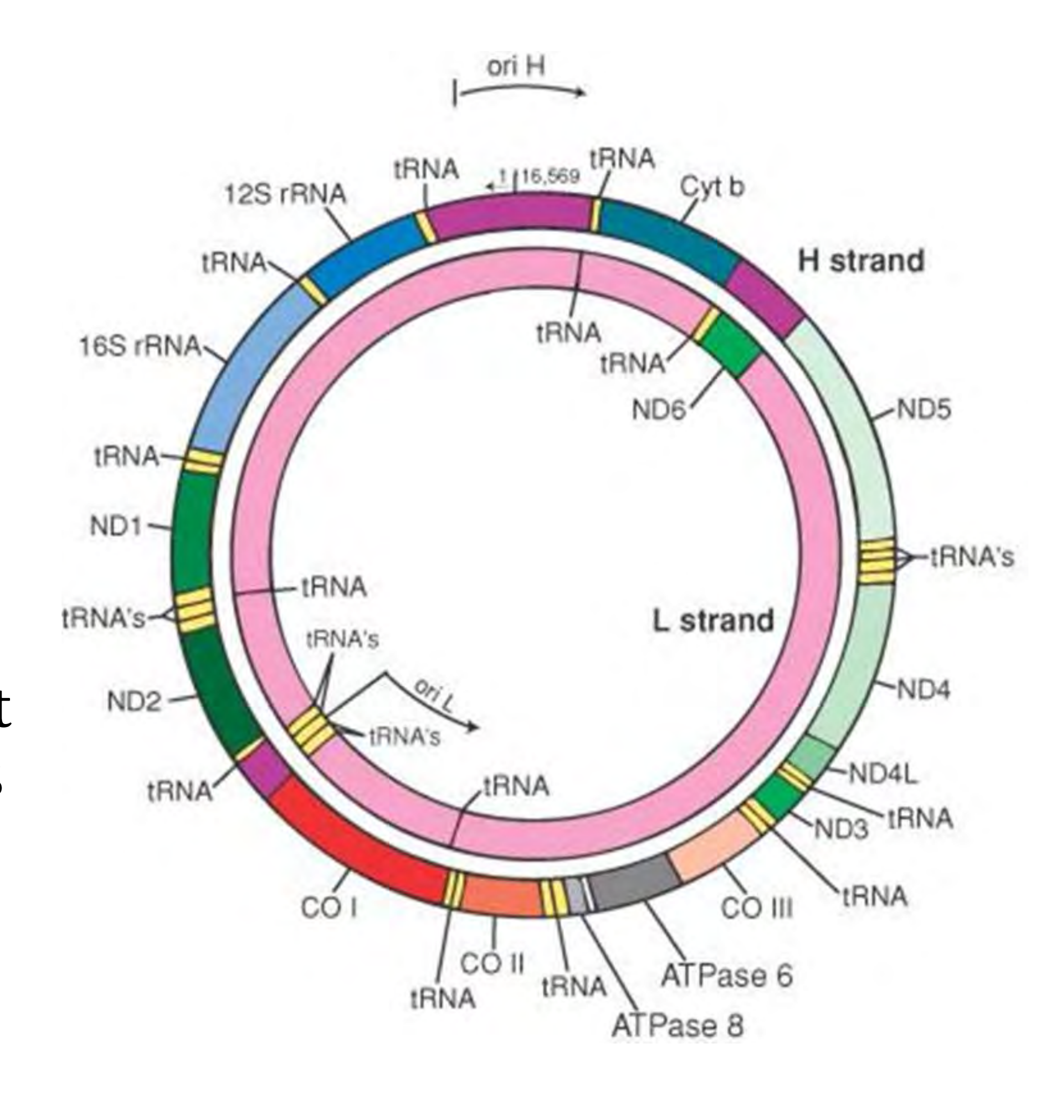
- Grande majorité des gènes localisés dans le noyau
- Une petite fraction des ces gènes réside dans le cytoplasme au niveau des mitochondries :

- **les gènes mitochondriaux**

- Hérité de façon maternelle
- toute les cellules humaines ont plusieurs centaines de mitochondries: chacune contenant plusieurs copies d'une petite molécule circulaire :

- **le chromosome mitochondriale**

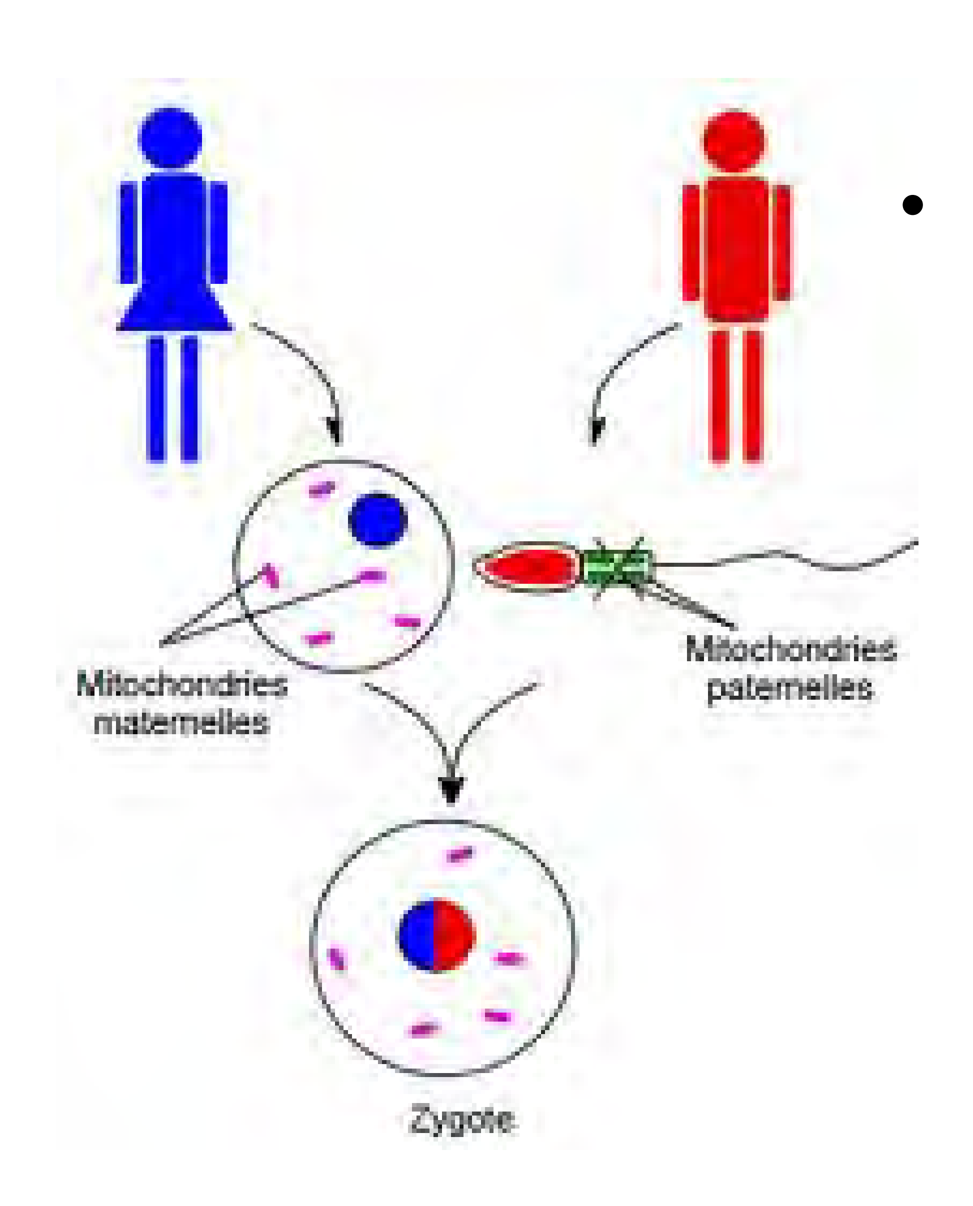
- La molécule d' ADN mitochondriale
- Longue de 16kb
- Code pour 13 gènes de structure
- Code pour un certain nombre d'ARN
- Des mutations dans les gènes mitochondriaux ont été mise en évidence dans plusieurs maladies neuromusculaires



MALADIES MITOCHONDRIALES

- En rapport avec un trouble de la chaîne respiratoire mitochondriale,
- Atteinte préférentielle des organes qui nécessitent beaucoup d'énergie: neurones et muscles
- secondaire à une mutation de l'ADN mitochondriale.
- Ne pas confondre avec les gènes d'origine nucléaires!

Transmission des mitochondries



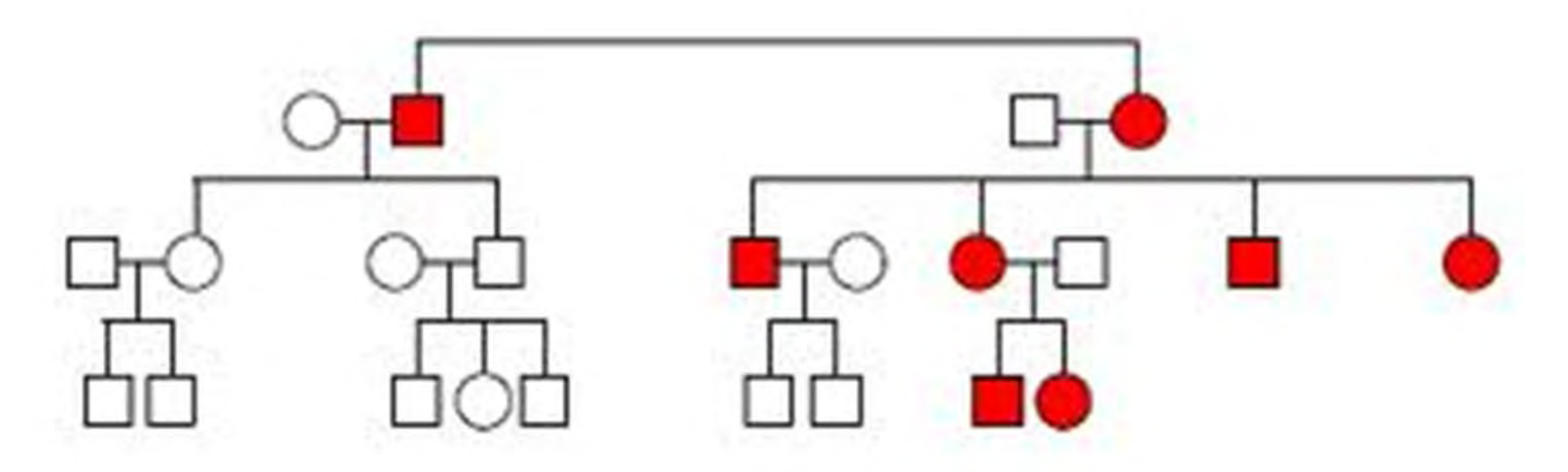
- Transmission maternelle exclusive: c'est les mitochondries présentes dans l'ovocyte qui sont transmises à la descendance

CRITERES DE RECONNAISSANCE

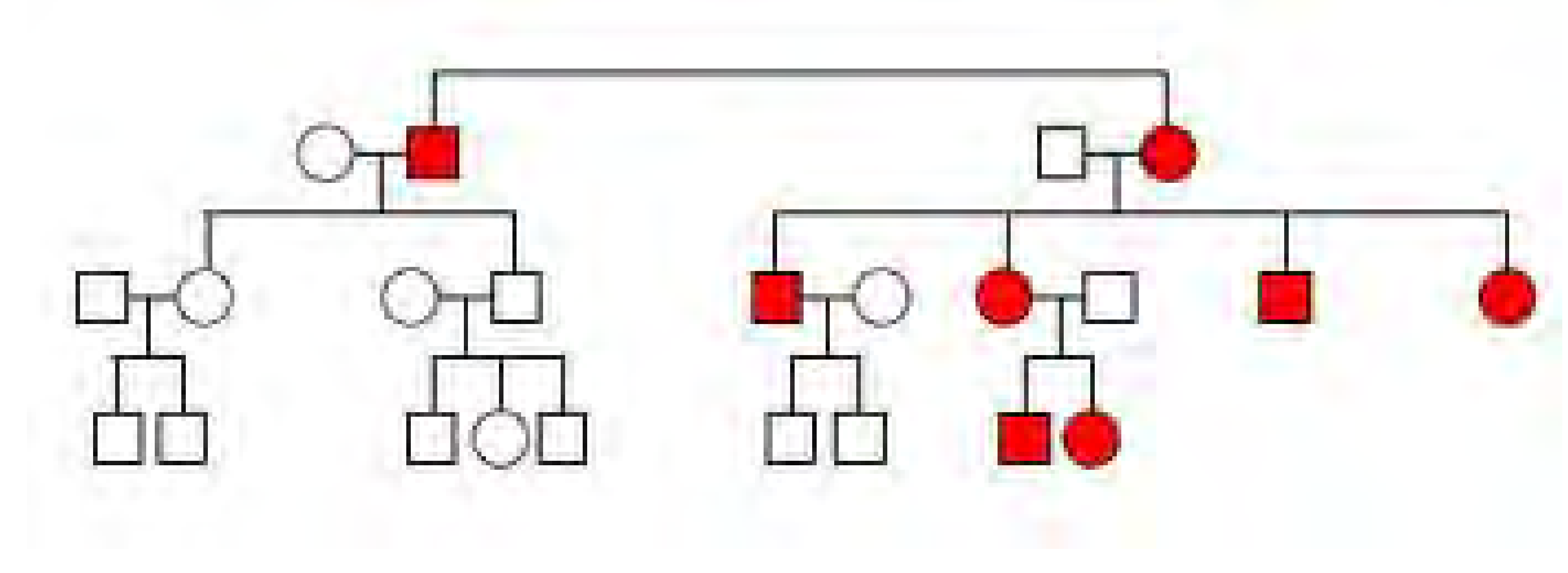
- ► Dans une fratrie , tous les enfants sont atteints,ayant hérité la maladie de leur mère
- (le plus souvent à des degrés variables).

► Seules les filles de la fratrie transmettent la maladie à tous leurs enfants.

► Les garçons atteints ne transmettent pas la maladie à leur descendance



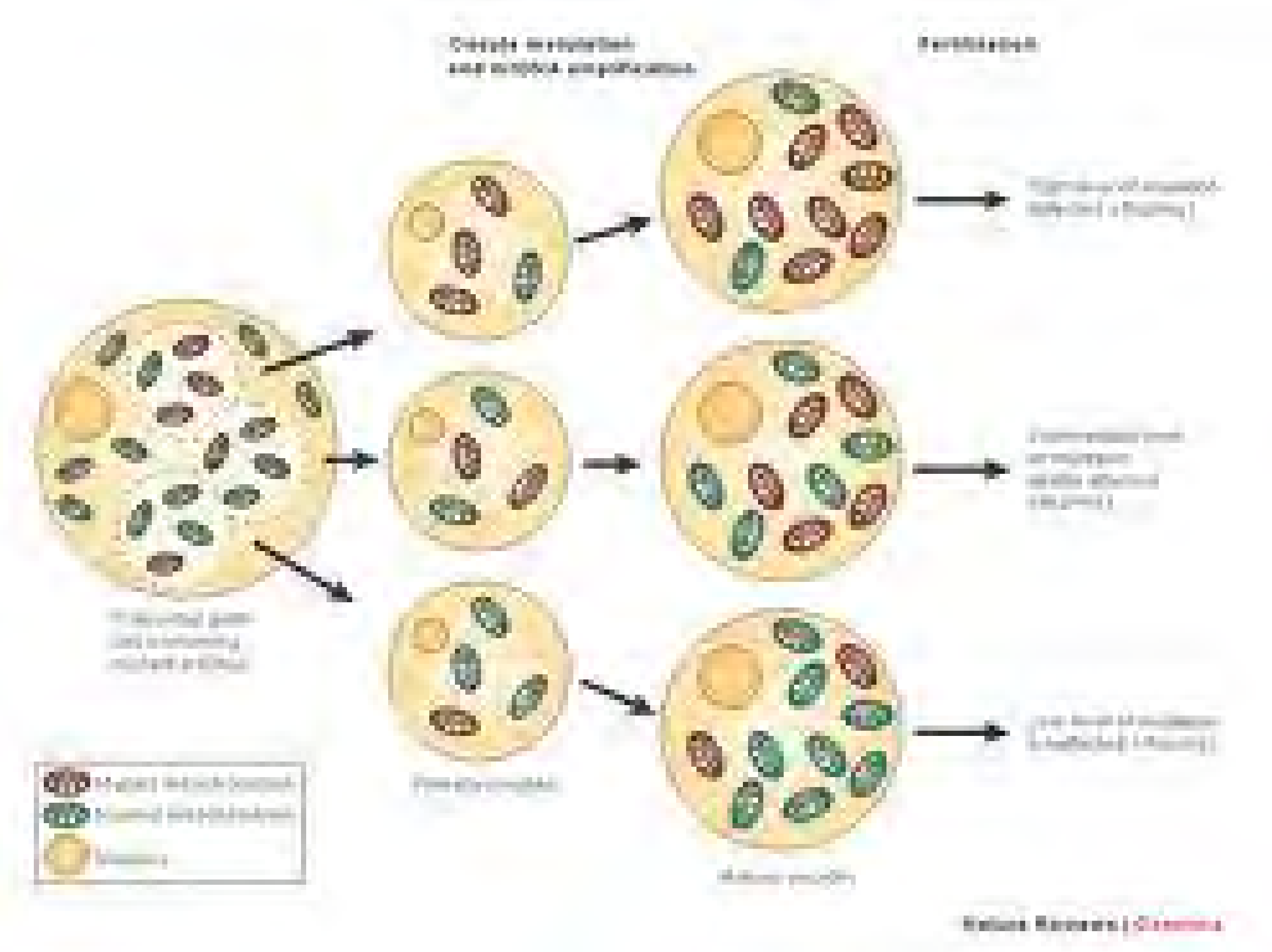
Transmission d’une maladie d’origine mitochondriale



REMARQUE

- ►Dans certains cas la transmission n'est pas aussi évidente.
- ► La maman peut présenter une mosaïque(mitochondries normales et mitochondries portant un gène muté).
- ► Tous les ovocytes n'ont pas le même type de mitochondries.
- ► Ce qui explique aussi la variabilité d'expression de la maladie dans une même fratrie.

Mosaïque de mitochondries



EXEMPLE DE MALADIE D'ORIGINE MITOCHONDRIALE

- **MALADIE DE LEBER**
- **(neuropathie optique)**

- Age moyen de survenue: ADULTE JEUNE
- Atteint plus les hommes que les femmes
- Débute par une perte de la vision centrale pouvant aller jusqu'à la cécité totale(atrophie optique)
- Atteinte bilatérale
- Rarement: association de troubles de la conduction cardiaque , cyphose , surdité, troubles de l'équilibre

EXEMPLE DE MALADIE D'ORIGINE MITOCHONDRIALE

SYNDROME DE PEARSON

- Maladie multi viscérale rare.(moins de 100cas répertoriés)
- Anémie sévère aplasique
- Insuffisance pancréatique exocrine
- Mort dans la petite enfance

MALADIES SOUMISES A EMPREINTE PARENTALE

- L'expression clinique de la maladie dépend du fait que le gène délétère soit transmis par le père ou par la mère.
- Différences d'expression en fonction de l'origine parentale appelées **empreintes** peuvent influencer l'expression des maladies génétiques humaines
- Le gène est dit « gène soumis a empreinte »
- ce type de gène est fonctionnellement haploïde

MALADIES SOUMISES A EMPREINTE PARENTALE

Exemple le plus marquant

- SYNDROME DE PRADER WILLI ET SYNDROME D'ANGELMAN
- CAUSES :Le plus souvent UNE MICRODELETION AU NIVEAU DE 15q1
- Anomalie hérité du père: Syndrome DE PW
- Anomalie hérité de la mère: S d'ANGELMAN
- Mutation de novo le plus souvent

SYNDROME DE PRADER WILLI

-Prévalence : 1/ 20 000 à 1/ 25 000

-les deux sexes sont atteints de façon égale

-signes cliniques:

< 2 ans: HYPOTONIE:

Difficulté dans l'alimentation, infections respiratoires, retard dans l'acquisition de la marche(24mois), difficulté d'élocution . Facies particulier et acromicrie .

>2 ans :obésité importante+++,petite taille,

hyperphagie, hypogonadisme, petite taille, acromicrie , puberté absente ou incomplète avec un déficit intellectuel modéré.

SYNDROME D’ANGELMAN

- Prévalence: 1/12 000 – 1/20 000
- Les deux sexes sont atteints de façon égale.
- Signes cliniques:

-diagnostic difficile la première année car les enfants paraissent « normaux » (parfois :bébé très souriant, difficulté d’alimentation).

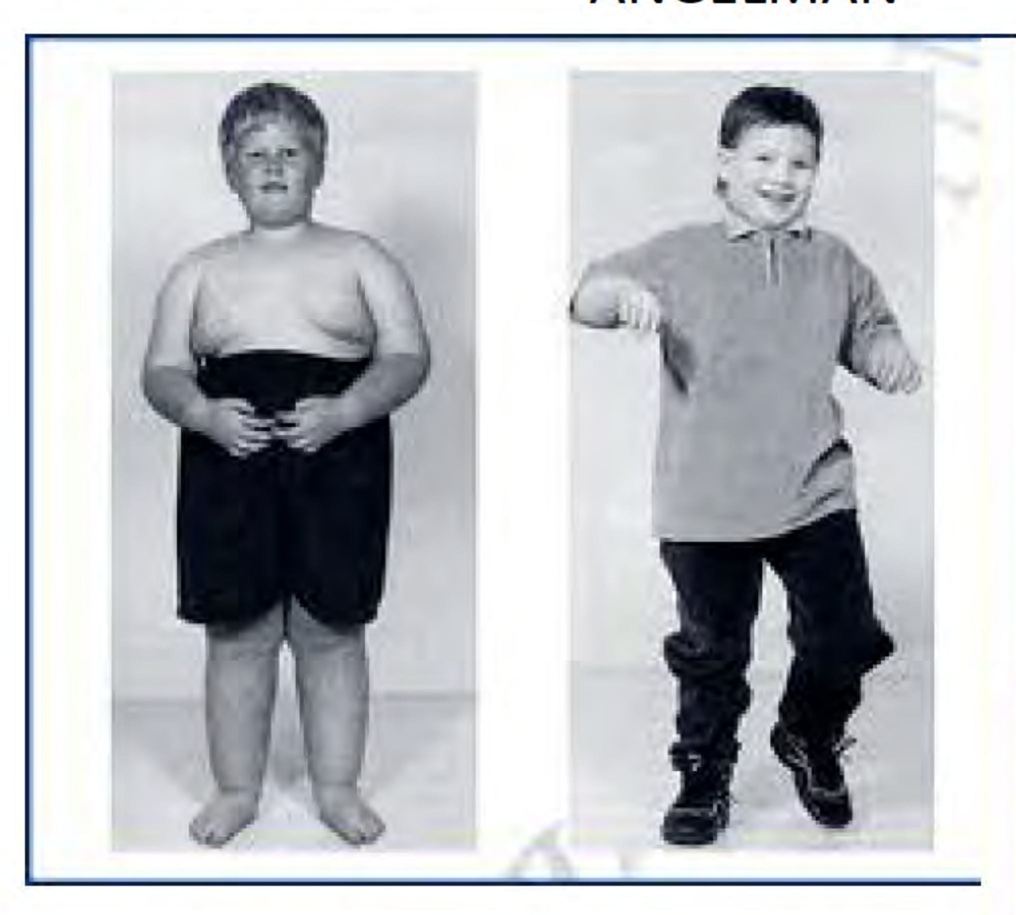
-déficience mentale sévère, retard du développement moteur, absence de langage, ataxie avec démarche raide et saccadée , rire inapproprié et période d’hyperexcitabilité.

(syndrome de la poupée joyeuse)

POUPEE JOYEUSE

PRADER WILLI

ANGELMAN





CAS PARTICULIER DU SYNDROME DEL’X FRAGILE

- **Premiere cause de retard mental hereditaire**
- **lié à une mutation complète du gène FMR1**
- **Heredite liee a l’x mais mode de transmission complexe:**

→ 80 % des garçons porteurs sont atteints (pénétration incomplète?)

→ 30 % des filles conductrices ont un retard mental.

→ pas de cas sporadiques : la mère d’un garçon atteint est conductrice obligatoire.

→ les femmes conductrices n’ont pas le même risque d’avoir un enfant atteint selon:

-leur place dans le généalogie.

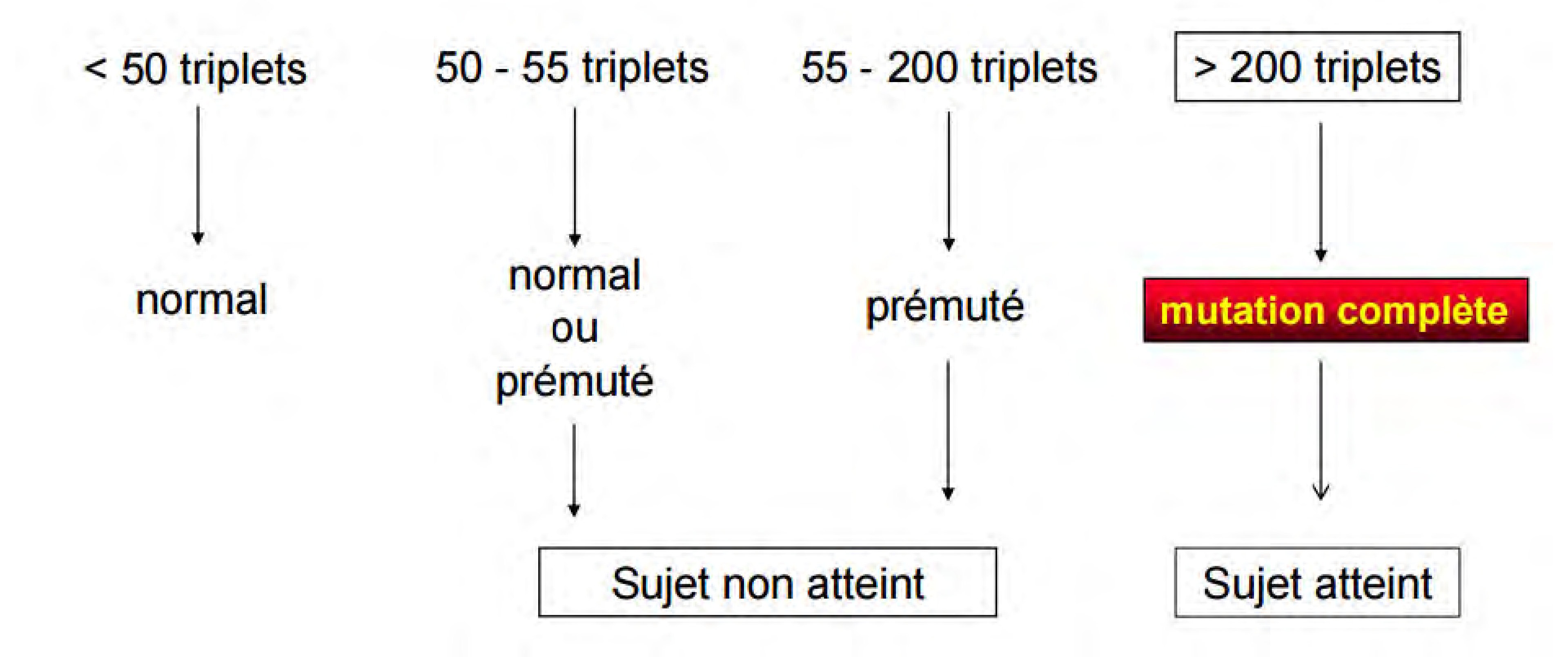
-leur phénotype (malade ou non).

- déficience intellectuelle est constante, de gravité variable.
- d'un retard de développement, en particulier du langage, avec des troubles du comportement
- Dysmorphie cranio-faciale
- Macroorchidie

} Inconstants

- Le phénotype clinique des patients porteurs d'une anomalie du gène FMR1 est fonction du type d'anomalie (mutation complète ou pré-mutation), et du sexe.

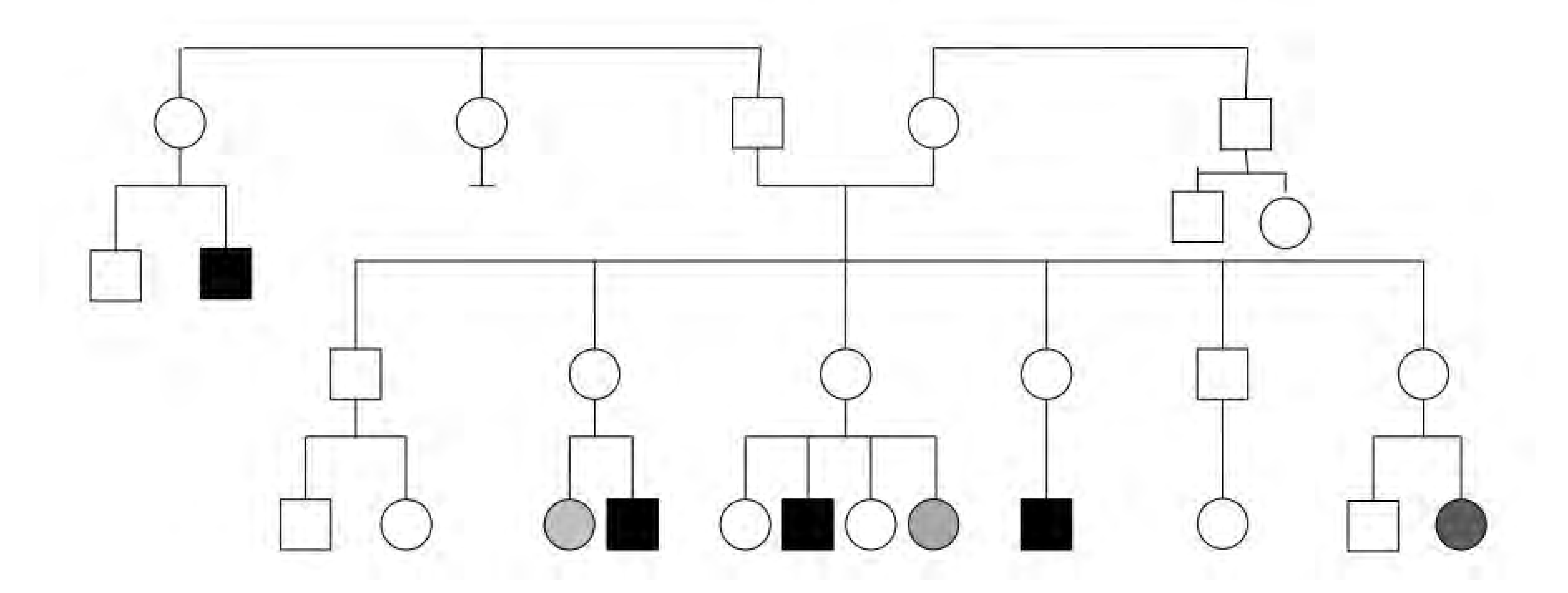
- Dans le gène FMR1 : séquence répétée normale du **triplet CGG (Cytosine-Guanine-Guanine**)
- La mutation du syndrome X Fragile : allongement de cette séquence par expansion du nombre de triplets CGG
- la taille de cette séquence augmente au fil des générations mode de transmission génétique complexe et singulier :
- « mutation instable » = « mutation dynamique » = « mutation par expansion de triplets »
- Le syndrome X Fragile = 1er exemple en pathologie humaine de mutation par expansion de triplets


Selon la taille de la répétition de triplets CGG :
< 50 triplets
50 - 55 triplets
55 - 200 triplets
> 200 triplets
normal
normal
ou
prémuté
prémuté
mutation complète
Sujet non atteint
Sujet atteint

CARACTERES DE LA TRANSMISSION DU SYNDROME DE L’X FRA

- Pas de transmission d’un allèle normal à la mutation complète.
- Si l’allèle maternel est prémuté: transmission soit d’une permutation plus ample soit d’une mutation complète.
- Si l’allèle paternel est prémuté : prémutation stable.
- Phénomène d’anticipation.

Arbre généalogique Famille X Fragile



PLEITROPIE

- Capacité d'un gène de déterminer plusieurs caractères.
- Si ce gène est délétère, il va entrainer des signes pathologiques à différents niveaux de l'organisme.
- exp: SYNDROME DE MARFAN(MAD):

Dystrophie héréditaire du tissu conjonctif due a un seul gène → grande taille, cyphoscoliose, luxation des hanches, cardiopathies, hyperlaxité ligamentaire….

POLYALLELISME

Gène représenté par plus de deux allèles

- Exp : système sanguin ABO

POLYGENIE

Quand un caractère est contrôlé par plusieurs gènes

DIHYBRIDISME

Etude de la transmission de deux caractères correspondant a deux gènes différents , qu'ils soient sur le même chromosome ou non.